

<https://orcid.org/0000-0002-9791-0961>

PROBIÓTICOS UTILIZADOS EN DERMATOLOGÍA: POTENCIAL TERAPÉUTICO EN ENFERMEDADES CUTÁNEAS INFLAMATORIAS

PROBIOTICS USED IN DERMATOLOGY: THERAPEUTIC POTENTIAL IN INFLAMMATORY SKIN DISEASES

Guadalupe Fierro-Corona
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
guadalupe.fierro@alumno.buap.mx

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos beneficiosos para la salud cuando se ingieren de manera apropiada. Se ha demostrado que la microbiota intestinal juega un papel vital en la regulación de la función inmune y de la salud física y que por lo tanto una fortalecida microbiota de la piel limita la capacidad de las bacterias patógenas para iniciar y propagar una infección oportunista. Así, diferentes estudios clínicos han demostrado que los probióticos son eficaces contra una amplia gama de enfermedades cutáneas inflamatorias comunes como dermatitis atópica o acné, prometiendo un gran potencial en el área dermatológica.

Palabras clave: *probióticos; dermatología; salud de la piel; enfermedades inflamatorias; dermatitis atópica; acné; microbiota.*

Abstract

Probiotics are live microorganisms beneficial to health when ingested properly. The gut microbiota has been shown to play a vital role in the regulation of immune function and physical health and so a strengthened skin microbiota limits the ability of pathogenic bacteria to start and spread an opportunistic infection. Thus, different clinical studies have shown that probiotics are effective against a wide range of common inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis or acne, promising great potential in the dermatological area.

Keywords: *probiotics; dermatology; skin health; inflammatory diseases; atopic dermatitis; acne; microbiota.*

1. Introducción

Los probióticos han sido utilizados de forma segura en alimentos y productos lácteos durante mucho tiempo debido a que brindan una gran cantidad de beneficios a la salud, principalmente en enfermedades gastrointestinales. Sin embargo, recientemente ha habido un creciente interés en su uso para prevenir, mitigar o tratar enfermedades específicas. De esta manera, grandes metaanálisis han demostrado la capacidad de los probióticos para disminuir la incidencia de infecciones y la necesidad de terapia con antibióticos, al tiempo que mejoran la cicatrización de heridas, la homeostasis de la glucosa, los marcadores de inflamación y los niveles de colesterol (Ganji-Arjenaki & Rafieian-Kopaei, 2018) y en lo que respecta a los probióticos orales, también se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias de la piel.

Debido a que las bacterias, los hongos, y las comunidades complejas del virus viven en nuestra piel, estas condiciones pueden causar un gran malestar debido a su visibilidad, afectando seriamente la calidad de vida de las personas. Así, la composición de estas comunidades depende de características tales como concentración de las glándulas sebáceas, hidratación, temperatura, genética, y factores ambientales (Chen & Tsao, 2013). Es por ello por lo que la dermatitis atópica y el acné son las principales condiciones crónicas de piel que requieren largos periodos de tratamiento y de mantenimiento. No

obstante, debido a que los enfoques actuales están relacionados con los efectos adversos que afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes y no representan una cura definitiva para estas condiciones, el hecho de restablecer el equilibrio de la microbiota de la piel puede resultar en un impacto positivo para estas condiciones. Más aún, la implementación de probióticos puede mostrar una disminución relevante en los efectos adversos resultantes de estos tratamientos, permitiendo el uso de terapias menos agresivas o incluso eliminando la necesidad de medicación sistémica. Por consiguiente, a lo largo de artículo de divulgación científica se abordará sobre el potencial preventivo y terapéutico de los probióticos en enfermedades cutáneas inflamatorias.

2. Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos (levaduras o bacterias) que proporcionan efectos beneficiosos durante la colonización del huésped. Especies de bacterias del ácido láctico (*Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*) y *Bifidobacterium* se encuentran entre los probióticos más conocidos (Doron & Snyderman, 2015). Las propiedades de estos microorganismos les permiten resistir condiciones adversas en el organismo huésped, como la acción enzimática y la acidez. Pueden colonizar al huésped y contribuir a la salud regulando la microbiota y realizando funciones biológicas (Silva et al., 2020). Los probióticos interactúan con la flora normal del cuerpo y se estima que funcionan por medio de una diversidad de mecanismos para proveer efectos benéficos, como proporcionar una barrera defensora, modificar el pH del intestino para fomentar el aumento de bacterias no patógenas y mejorar la conducta del huésped. Por lo tanto, generan sustancias antibióticas y compiten de manera directa con las bacterias patógenas por los receptores en el tracto digestivo.

3. Importancia de la microbiota de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y actúa como una barrera física y química para proteger el cuerpo contra el daño externo, además de cubrir todas las partes del cuerpo humano, regular la temperatura del cuerpo, controlar la tarifa de la evaporación y almacenar agua principalmente (Bustamante et al., 2020).

La microbiota beneficiosa definida como el conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo cuenta con el papel importante de promover la homeostasis influyendo en la inflamación y las células inmunes. La microbiota de la piel referente al conjunto de poblaciones bacterianas que habitan nuestra piel, fluctúa diariamente y está influenciado por factores como la humedad, la temperatura, el pH, la concentración de lípidos, la dieta, el ejercicio, los medicamentos, los procedimientos quirúrgicos y el estrés físico y mental (Agudelo-Ochoa et al., 2020), por ello la especie de bacteria que predomina en varias regiones está estrechamente relacionada con el microambiente de la piel. Géneros como *Staphylococcus* y *Corynebacterium* favorecen los regiones húmedas y ocluidas, mientras que otros como *Propionibacterium* prosperan en un ambiente sebáceo (Hillion et al., 2013).

Los estudios han sugerido que una fortalecida microbiota de piel nativa resulta en un ambiente protector que limita la capacidad de las bacterias patógenas para iniciar y propagar una infección oportunista. Por el contrario, la introducción de ciertas especies patógenas, como *S. aureus* o *P. aeruginosa*, puede dar lugar a un equilibrio bacteriano negativo y conducir a un estado predominantemente infectado. Así, los numerosos estudios en humanos han investigado el papel de los probióticos en diversas condiciones de la piel, las cuales incluyen dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné y piel reactiva (Knackstedt et al., 2020).

En la *Figura 1*, se muestran las posibles vías de interacción entre el eje cerebro-intestino-piel en el acné, ya que en los últimos años se han explorado los mecanismos fisiológicos por los cuales la salud mental podría verse influida por la manipulación intencionada de la flora intestinal (Bowe & Logan, 2011) y por lo tanto con el acné. Así, ambos autores afirman que el malestar psicológico sólo o en combinación con una dieta alta en grasas y bajas en fibra, provocan alteraciones en el tracto intestinal y en la microbiota normal. Por consiguiente, la pérdida de la biopelícula microbiana normal (*Bifidobacterium*) causa permeabilidad intestinal y las endotoxinas obtienen acceso sistémico. La carga de inflamación y el estrés oxidativo aumentan, la sensibilidad a la insulina disminuye debido a la endotoxemia y en personas genéticamente susceptibles al acné vulgaris, esta cascada aumenta la probabilidad de producción excesiva de sebo, comedones de acné y malestar psicológico adicional (Bowe & Logan, 2011).

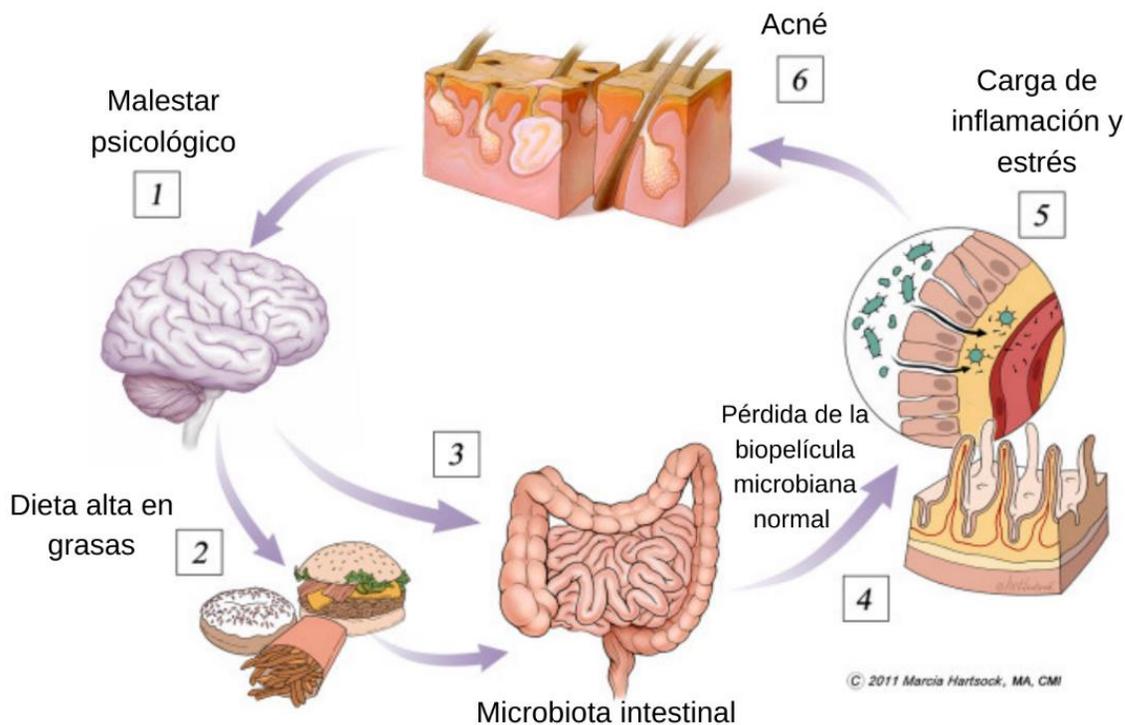


Figura 1. Triángulo cerebro-intestino-piel en el acné. Imagen modificada de Bowe & Logan (2011).

4. Tratamientos con probióticos enfocados a enfermedades inflamatorias de la piel

4.1 Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) o eccema es una enfermedad de la piel crónica e inflamatoria que comienza comúnmente en la infancia temprana (comúnmente en los primeros 5 años de vida) y que puede prevalecer en la edad adulta. Frecuentemente se asocia con anomalías en la función de barrera cutánea, sensibilización alérgica e infecciones recurrentes de la piel, siendo el resultado de una compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales fuertes. Las pantallas del genoma de familias con dermatitis atópica han implicado regiones cromosómicas que se traslapan con otras enfermedades de la piel y con enfermedades inflamatorias y autoinmunes como asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria (Watson & Zibadi, 2013).

Hoy en día, existen muchas aplicaciones sobre el papel de la nutrición en la DA, algunos ejemplos implican la restricción y la suplementación dietética, las intervenciones con suplementos de vitaminas y minerales, así como los probióticos y los ácidos grasos esenciales, desde el periodo prenatal hasta la infancia y la edad adulta (Fuchs-Tarlovsky et al., 2016). De esta manera, debido a que la microbiota intestinal representa la mayor exposición microbiana a lo largo de la vida, su adquisición temprana es el primer gran desafío microbiano del recién nacido, pues se ha demostrado que su desarrollo desempeña un papel importante en la ordenación inmune y en la inducción y/o el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos ambientales

En cuanto a las familias probióticas populares como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, se caracterizan por modular el sistema inmunológico estimulando la diferenciación de células T reguladoras y también produciendo citocinas antiinflamatorias (TGF- β e IL-10) (Kwon et al., 2010). En un modelo animal Jan et al. (2012), confirmaron que la aplicación de probióticos redujo la inflamación al suprimir los niveles de células Th17 en las células T y el aumento de la expresión de IL-10 y citoquinas relacionadas con Treg en los ganglios linfáticos mesentéricos. Así pues, en la *Figura 2* se muestra que la exposición de la piel atópica a un alérgeno potencial aumenta la expresión de linfopoyetina tímica del estroma (TSLP) que se sabe que activa las células dendríticas (CD). Una vez estimulada la diferenciación directa de células dendríticas de células T naíve en células Th2 y Th17, se desencadena una inflamación alérgica en la piel (Rather et al., 2016). De esta manera, el potencial probiótico podría inhibir la inflamación alérgica mediante el aumento de la población de células T reguladoras (Tregs) en los ganglios linfáticos mesentéricos de pacientes con DA.

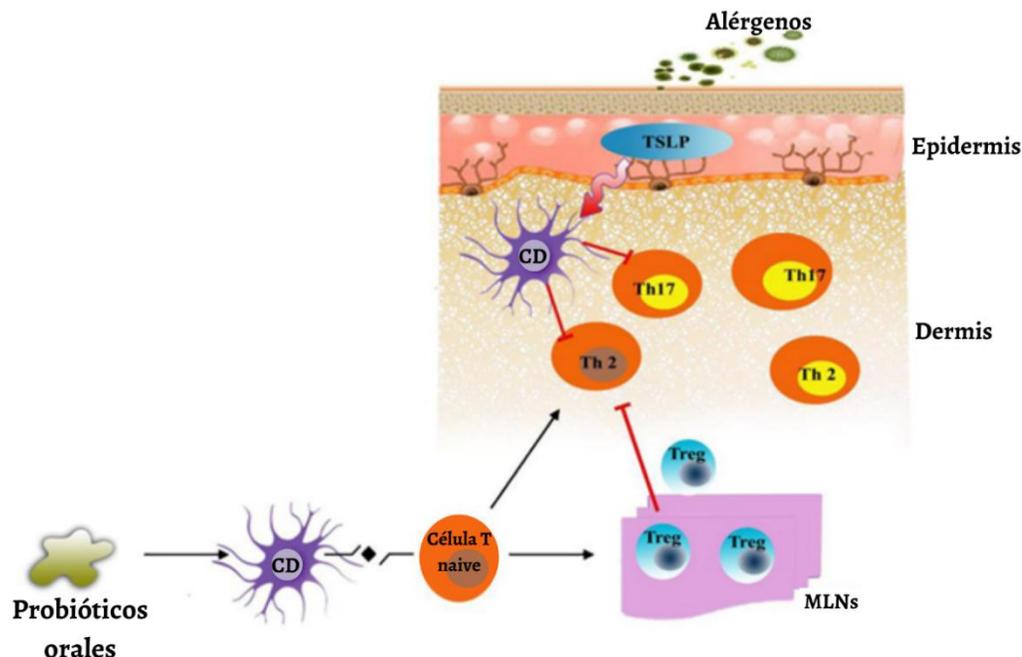


Figura 2. Propuesta de un mecanismo de acción de los probióticos en un modelo animal de dermatitis atópica. Imagen modificada de Rather et al. (2016).

La microbiota intestinal de los bebés con AD se ve alterada en comparación con los niños no alérgicos, con un número reducido del género *Bifidobacterium* y un aumento de los niveles de clostridia (*C. difficile*), estafilococos (*S. aureus*) y *E. coli* (Pappas et al., 2016). En un estudio de metanálisis publicado recientemente, la mejor evidencia positiva se basa en el uso de probióticos en madres y lactantes para prevenir el desarrollo y reducir la gravedad de DA, específicamente *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* demostró ser eficaz en la prevención a largo plazo (Fuchs-Tarlovsky et al., 2016). Además, los mismos autores afirman que los probióticos parecen tener un papel protector en la prevención de DA si se administran en el período pre y postnatal tanto en la población general como en la población de riesgo alérgico.

4.2 Acné

El acné vulgaris es una enfermedad de la piel que afecta a la unidad pilosebácea como resultado de un aumento en la producción de sebo inducido por hormonas, queratinización alterada, procesos inmunológicos y la colonización bacteriana de folículos pilosos en la cara, cuello, pecho y espalda. De esta manera, se ha investigado principalmente el papel de una bacteria cutánea comensal, *Cutibacterium acnes (C. acnes)* anteriormente clasificada como *Propionibacterium acnes*. El tratamiento del acné generalmente se centra en su gravedad y las recomendaciones se pueden basar en tipo de piel, la clasificación clínica, y en la presencia de cicatrices preexistentes, las opciones incluyen agentes antimicrobianos tópicos y orales, retinoide, peróxido de benzoilo, y contraceptivo oral (Mottin & Suyenaga, 2018).

Incluso con muchos tratamientos disponibles para el acné, no existe todavía una cura definitiva para esta condición y además los tratamientos disponibles muestran efectos secundarios significativos. Estudios in vitro han mostrado la capacidad de los probióticos, tales como *Streptococcus salivarius* y *Enterococcus faecalis*, de inhibir directamente el crecimiento de *C. acnes* con la producción antibacteriana de las proteínas. Así mismo, un ejemplo de proteína antibacteriana es *Bacteriocin* como sustancia inhibitoria (BLIS), que puede causar la inhibición significativa en el crecimiento de *C. acnes*, además sus efectos inmunomoduladores en queratinocitos y células epiteliales sugieren un mecanismo fisiológico para apoyar su uso como adyuvante en el tratamiento del acné (Knackstedt et al., 2020).

Las sustancias inhibitorias producidas por las bacterias muestran como característica interesante la capacidad de inhibir el crecimiento de otras bacterias sin dañar la microbiota presente en la piel. Así, Mottin & Suyenaga (2018) confirman que la posibilidad de que los probióticos se desempeñen como inmunomoduladores puede traer beneficios, especialmente en los casos más severos de acné (tipos III y IV), donde la inflamación está fuertemente presente.

5. Probióticos orales y tópicos: Efectos en la salud de la piel

De acuerdo con Yu et al., (2020), los probióticos orales y tópicos parecen ser eficaces para el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias de la piel. Para la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica, Knackstedt et al. (2020), indican que los probióticos tópicos han demostrado la capacidad de aumentar las ceramidas de la piel, mejorar el eritema, la descamación y el prurito, y disminuir la concentración del *S. aureus* patógeno, aunque los estudios hayan utilizado diferentes probióticos, medios y dosificación. No obstante, los resultados de los metanálisis más antiguos apoyan el uso de probióticos orales para el tratamiento de la DA e incluso para su prevención, lo que sugiere que *Lactobacillus* solo y *Lactobacillus* con *Bifidobacterium bifidum* protegen contra el desarrollo de DA (Yu et al., 2020).

Knackstedt et al. (2020), también afirman que los pacientes con acné tratadas con probióticos tópicos han experimentado una reducción en la concentración de lesiones, eritema y carga de bacteria patógena con una mejora en la barrera cutánea, por lo que los probióticos tópicos podrían restaurar una microflora más deseada para disminuir las lesiones de acné sin efectos secundarios sistémicos. En este sentido, Kang et al. (2009) reportaron anteriormente en un estudio en el que se aplicó un tratamiento tópico con *Enterococcus faecalis* durante 8 semanas, resultando en una reducción del 50% de acné inflamatorio en comparación con el placebo, confirmando la función benéfica de los probióticos orales.

Además de los estudios en formulaciones tópicas utilizando probióticos para tratar el acné, los probióticos orales pueden afectar las condiciones de la piel a través de diferentes mecanismos, incluyendo la reducción de la inflamación sistémica. Considerando que la inflamación es una parte de los factores patógenos observados en

acné, su reducción puede ser útil para prevenir esta afección (Mottin & Suyenaga, 2018). Un estudio de investigación realizado con pacientes entre 18 y 30 años verificó la reducción en lesiones inflamatorias en 38,6% comparados al placebo, así como una reducción selectiva de los triacilglicerolos de la superficie de la piel en personas con acné después de la ingestión diaria de leche fermentada enriquecida con 200 mg de lactoferrina durante 12 semanas (Kim et al., 2010).

Como se muestra en la *Figura 3*, una nueva formulación probiótica tópica que contenga bacterias comensales promotoras de la salud combinada con bacteriófagos que se dirigen sólo a los microbios patógenos podría permitir potencialmente el reemplazo de cepas altamente específicas (Yu et al., 2020). Lo que permite dar paso a entender que en conjunto, los estudios indican que la microbiota juega un papel importante en presencia de dermatitis atópica y acné y puede modularse para una mejoría clínica, sin embargo se deben hacer más esfuerzos para identificar los mecanismos exactos y los efectos terapéuticos de los probióticos orales y tópicos en el acné.

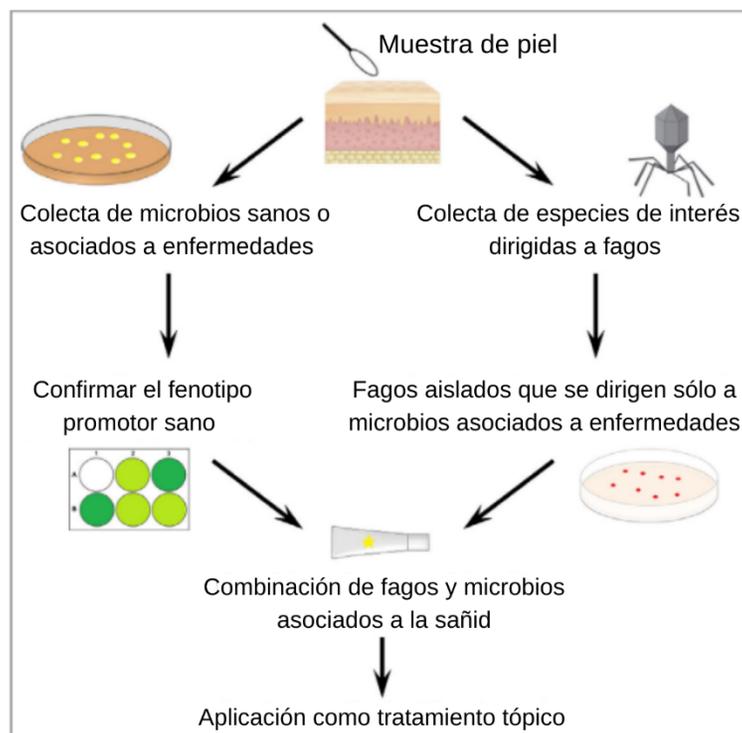


Figura 3. Terapia de combinación probiótica tópica para el reemplazo específico de la cepa. Imagen modificada de Yu et al. (2020).

6. Conclusiones

El carácter crónico e inflamatorio, así como la relación entre el acné y la dermatitis atópica confiere a estas afecciones un gran potencial para ser tratadas con probióticos, en ambos casos, actuando no sólo a través de la competencia con microorganismos patógenos, sino también ayudando con características visibles de dichas afecciones cutáneas. Sin embargo, a pesar de que los estudios citados no incluyen una gran cantidad de efectos adversos o reacciones alérgicas como consecuencia del uso de probióticos, es importante destacar que el tratamiento con microorganismos puede ser peligroso para pacientes inmunodeficientes o pacientes en uso de inmunosupresores, considerando que se trata de grupos de pacientes con mayor riesgo de infecciones.

No obstante, aún se visualizan grandes desafíos en el desarrollo de formulaciones que incluyen probióticos, así como en su dosificación, envasado y comercialización, pues a pesar del creciente número de investigaciones sobre el tema, el uso de probióticos en dermatología es todavía nuevo. Aunque, en un futuro se espera que las formulaciones cosméticas usando probióticos específicos para enfermedades cutáneas inflamatorias estén disponibles para su prevención y tratamiento.

Agradecimientos

Gracias al Dr. Enrique González Vergara miembro del Instituto de Ciencias ICUAP de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por brindar los recursos académicos necesarios para realizar este artículo de divulgación científica y a estudiantes de la Licenciatura en Biotecnología por su incondicional apoyo personal.

Referencias

- Agudelo-Ochoa, G. M., Valdés-Duque, B. E., Giraldo-Giraldo, N. A., Jaillier-Ramírez, A. M., Giraldo-Villa, A., Acevedo-Castaño, I., Yepes-Molina, M. A., Barbosa-Barbosa, J., & Benítez-Paéz, A. (2020). Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis. *Gut Microbes*, 12(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1707610>
- Bowe, W. P., & Logan, A. C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - Back to the future? *Gut Pathogens*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
- Bustamante, M., Dave Oomah, B., Oliveira, W. P., Burgos-Díaz, C., Rubilar, M., Shene, C., & Bustamante marielabustamante, M. (2020). Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract GOS Galactooligosaccharides LRT Lower respiratory tract MJ Megajoule QoL

- Quality of life RTIs Respiratory tract infections SCORAD Scoring Atopic Derma. *Folia Microbiologica*, 245–264. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00759-3>
- Chen, Y. E., & Tsao, H. (2013). The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 143-155.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.016>
- Doron, S., & Snyderman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(Suppl 2), S129–S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- Fuchs-Tarlovsky, V., Marquez-Barba, M. F., & Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition*, 32(3), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.001>
- Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *Journal of Cellular Physiology*, 233(3), 2091–2103. <https://doi.org/10.1002/jcp.25911>
- Hillion, M., Mijouin, L., Jaouen, T., Barreau, M., Meunier, P., Lefeuvre, L., Lati, E., Chevalier, S., & Feuilloley, M. G. J. (2013). Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *MicrobiologyOpen*, 2(6), 953–961. <https://doi.org/10.1002/mbo3.138>
- Jan, R. L., Yeh, K. C., Hsieh, M. H., Lin, Y. L., Kao, H. F., Li, P. H., Chang, Y. S., & Wang, J. Y. (2012). Lactobacillus gasseri suppresses Th17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *British Journal of Nutrition*, 108(1), 130–139. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005265>
- Kang, B. S., Seo, J. G., Lee, G. S., Kim, J. H., Kim, S. Y., Han, Y. W., Kang, H., Kim, H. O., Rhee, J. H., Chung, M. J., & Park, Y. M. (2009). Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *Journal of Microbiology*, 47(1), 101–109. <https://doi.org/10.1007/s12275-008-0179-y>
- Kim, J., Ko, Y., Park, Y. K., Kim, N. I., Ha, W. K., & Cho, Y. (2010). Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*, 26(9), 902–909. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.05.011>
- Knackstedt, R., Knackstedt, T., & Gatherwright, J. (2020). The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Experimental Dermatology*, 29(1), 15–21. <https://doi.org/10.1111/exd.14032>
- Kwon, H. K., Lee, C. G., So, J. S., Chae, C. S., Hwang, J. S., Sahoo, A., Nam, J. H., Rhee, J. H., Hwang, K. C., & Im, S. H. (2010). Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3 + T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(5), 2159–2164. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904055107>
- Mottin, V. H. M., & Suyenaga, E. S. (2018). An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology*, 57(12), 1425–1432. <https://doi.org/10.1111/ijd.13972>
- Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y. H. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Frontiers in Microbiology*, 7(APR), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00507>
- Silva, D. R., Sardi, J. de C. O., Pitanguí, N. de S., Roque, S. M., Silva, A. C. B. da, & Rosalen, P. L. (2020). Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: Current reality and future directions. *Journal of Functional Foods*, 73(July), 104080. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104080>
- Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., & Alikhan, A. (2020). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 39–46. <https://doi.org/10.1111/bjd.18088>